Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

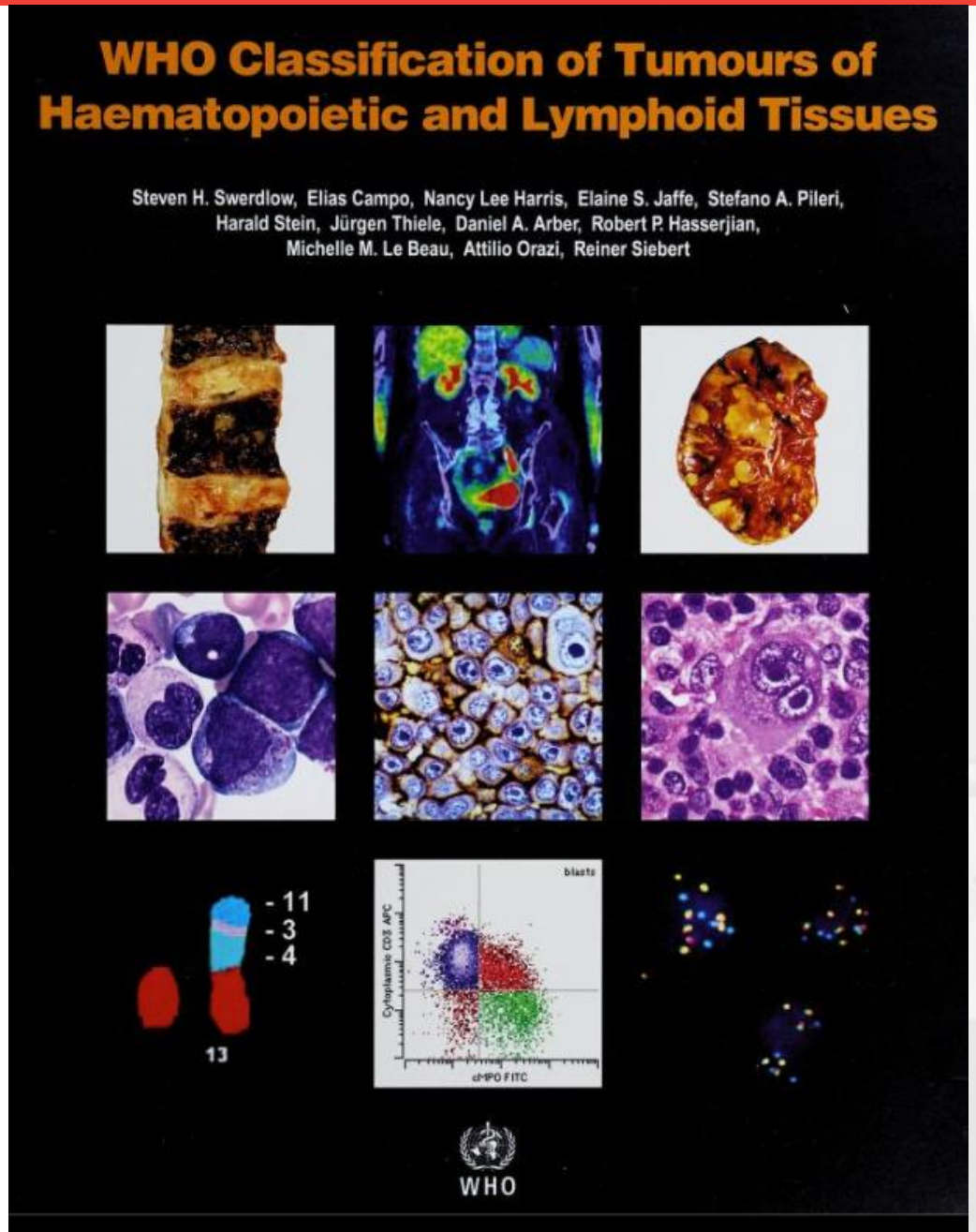
CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LOS SÍNDROMES HEMATOPOYÉTICOS MIELOBLÁSTICOS

Modulo N°2

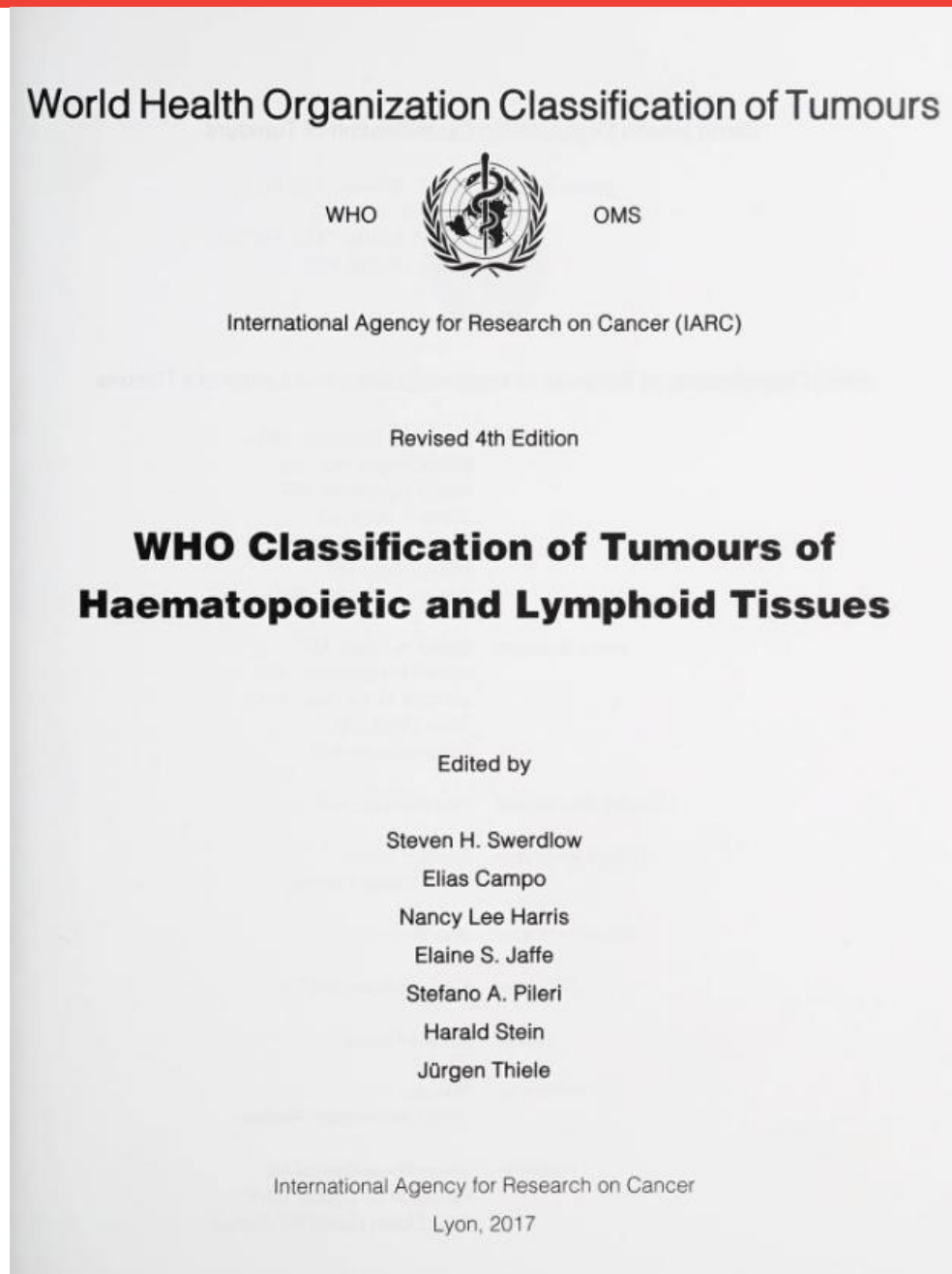
10 al 14 de octubre de 2022

Eduardo Retamales Castelletto
Jefe Laboratorio Nacional y de Referencia de Hematología
Sección de Hematología e Inmunohematología
Sudepartamento de Enfermedades No Transmisibles
Departamento de Laboratorios Biomédicos

CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LOS SÍNDROMES HEMATOPOYÉTICOS MIELOBLÁSTICOS

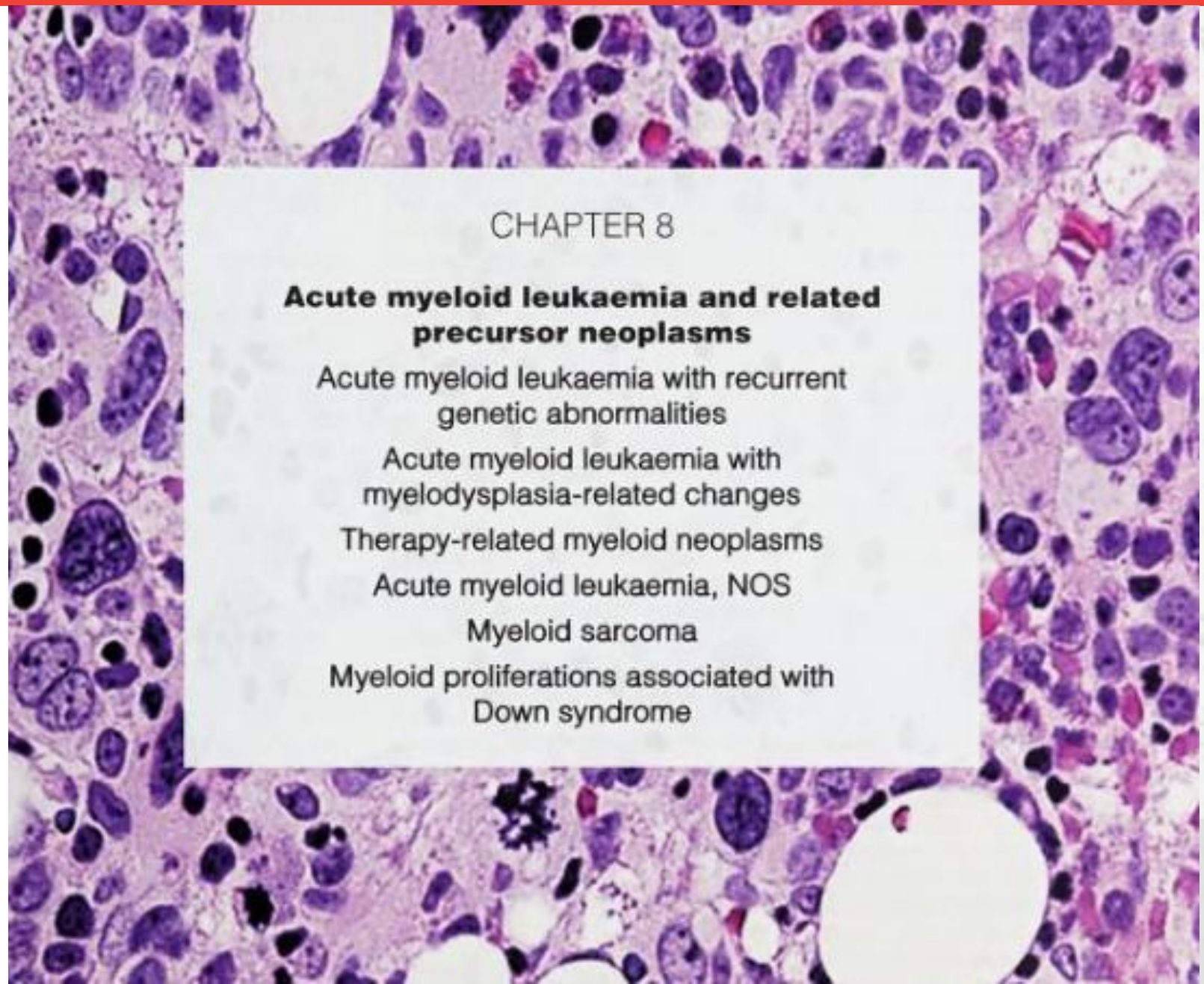

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert
- 11
- 3
- 4
13
WHO

CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LOS SÍNDROMES HEMATOPOYÉTICOS MIELOBLÁSTICOS



DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LOS SÍNDROMES HEMATOPOYÉTICOS MIELOBLÁSTICOS



CHAPTER 8

Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms

Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities

Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukaemia, NOS

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations associated with Down syndrome

A.- LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

- LMA con t(8;21)(q22;q22)
- LMA con inv (16)(p13.1;q22) o t(16:16)
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)
- LMA con t(9;11)(p22;q23)
- LMA con t(6;9)(p23;q34)
- LMA con inv(3)q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13)
- LMA con BCR – ABL1
- LMA con NPM1 mutado
- LMA con mutación bialélica CEBPA
- LMA con RUNX1 mutado

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA con t(8;21)(q22;q22)

Leucemia mieloide aguda t(8;21) es neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación clonal de blastos en médula ósea que muestra maduración neutrófila. Afecta a niños menores de un año y adultos con una edad media de 30 años, con una incidencia en Estados Unidos y Europa de 1,6 casos/100.000 habitantes año en menores de 60 años, elevándose a 17,9 casos/100.000 habitantes año en personas mayores.

Se observan blastos medianos y grandes, núcleo plegado, cromatina laxa, relación núcleo citoplasma baja, basofilia moderada y presencia de bastones de Aüer, en algunas ocasiones presentan gránulos muy grandes llamados pseudoChediak-Higashi sugiriendo la fusión anormal. Podemos encontrar promielocitos, mielocitos y neutrófilos maduros, semejante a su homóloga M2 de FAB.

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

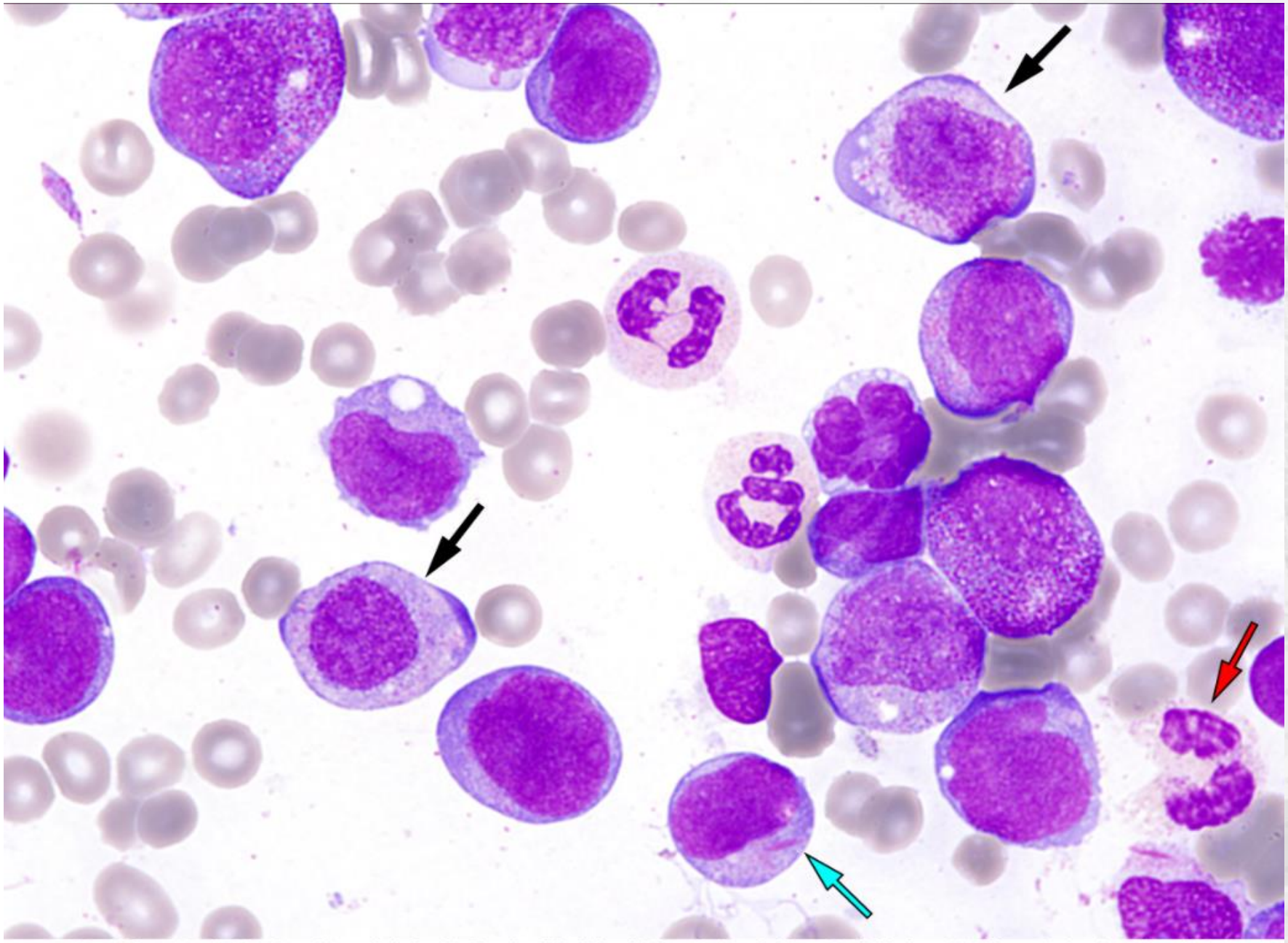
LMA con t(8;21)(q22;q22)

Estudios citogenéticos y moleculares muestran alteraciones genéticas en las LMA, entre ellas la translocación balanceada t(8;21)(q22;q22). El desbalance genético se presenta por la fusión del gen RUNX1 (cromosoma 21), interviene en la diferenciación linfoide/mieloide de las células hematopoyéticas, involucrando al gen RUNX1T1 (cromosoma 8).

El RUNX1T1 produce la proteína ETO que posee segmentos de anclaje en correpresores e histonas desacetilasas (HDAC). La fusión de estos genes genera el factor de trascripción identificado como AML1 - ETO, proteína que mantiene la capacidad de unirse al ADN e interactuar con inhibidores de la trascripción, lo que desencadena la falta de maduración y diferenciación.

Esta alteración cromosómica es detectada en un 55% de LMA, su identificación es importante para el diagnóstico y su buen pronóstico (a diferencia de la presencia de CD56 y del gen KIT).

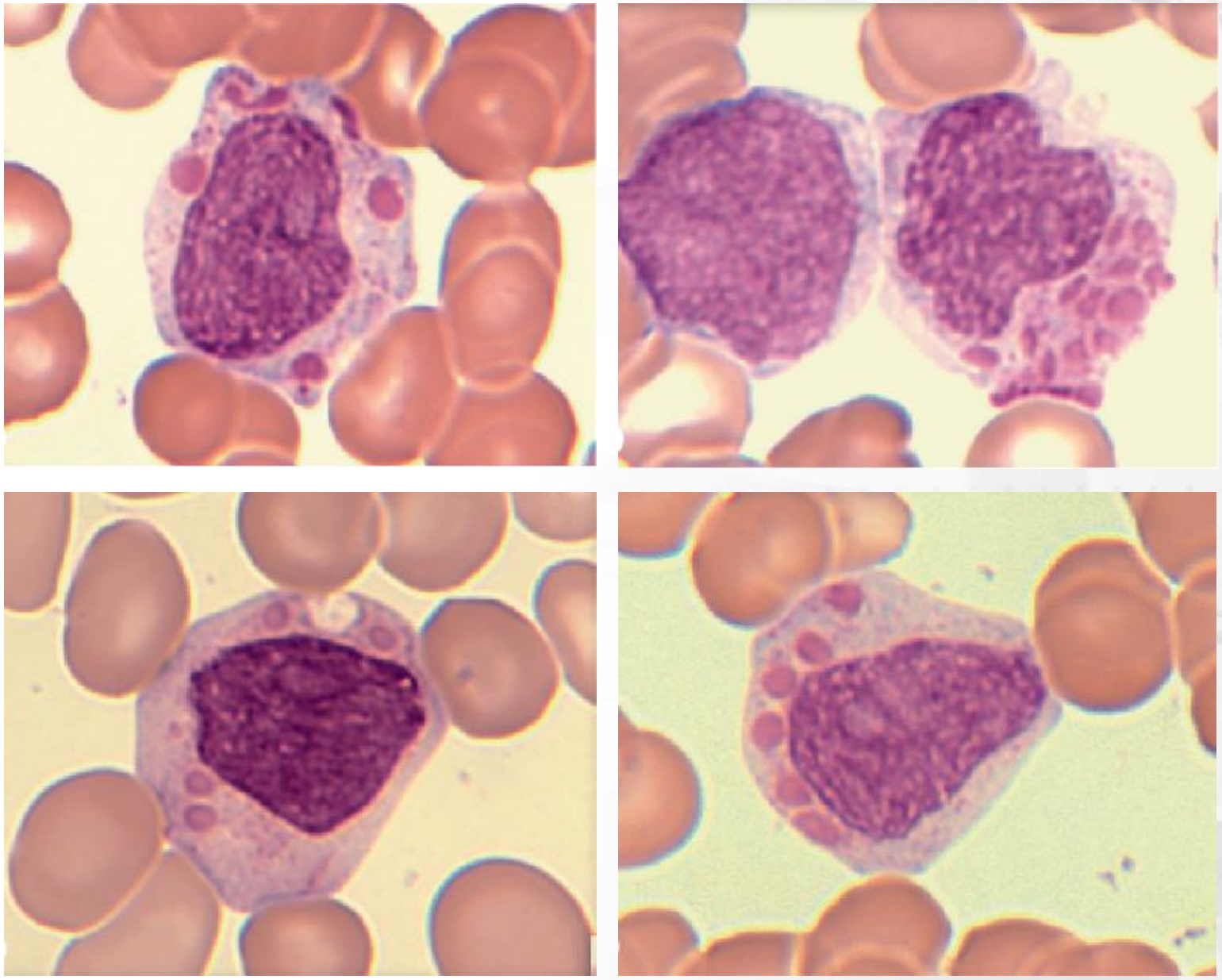
LMA con t(8;21)(q22;q22)



Atlas of Hematological Cytology. Masaryk University, Faculty of Medicine / University Hospital Brno. Available from: http://www.leukemia-cell.org/atlas

DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

LMA con t(8;21)(q22;q22)



LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

Casos con inv(16) se asocia con LMA M4, presenta un componente eosinofílico anormal. Las LMA M4 se les asigna como LMA M4Eo. Además de la presencia de monocitos, la médula ósea muestra una significativa cantidad de eosinófilos en su diferentes estados de maduración sin arresto madurativo pero con gránulos eosinofílicos inmaduros.

Los gránulos eosinofílicos se observan mayores que los observados normalmente, presentan color púrpura violeta.

Ocurre en todos los grupos de edad, pero predominantemente en pacientes más jóvenes.

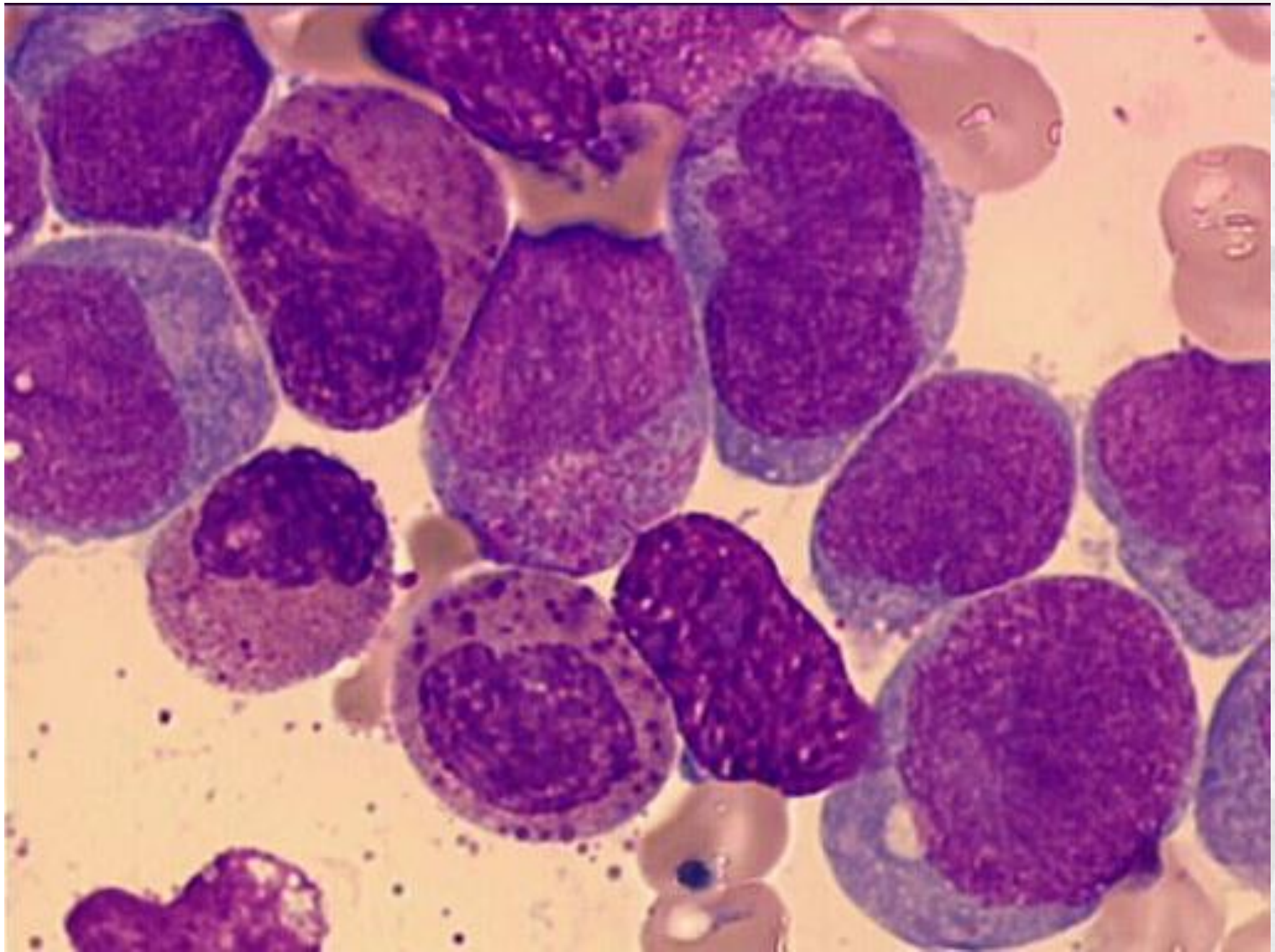
LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

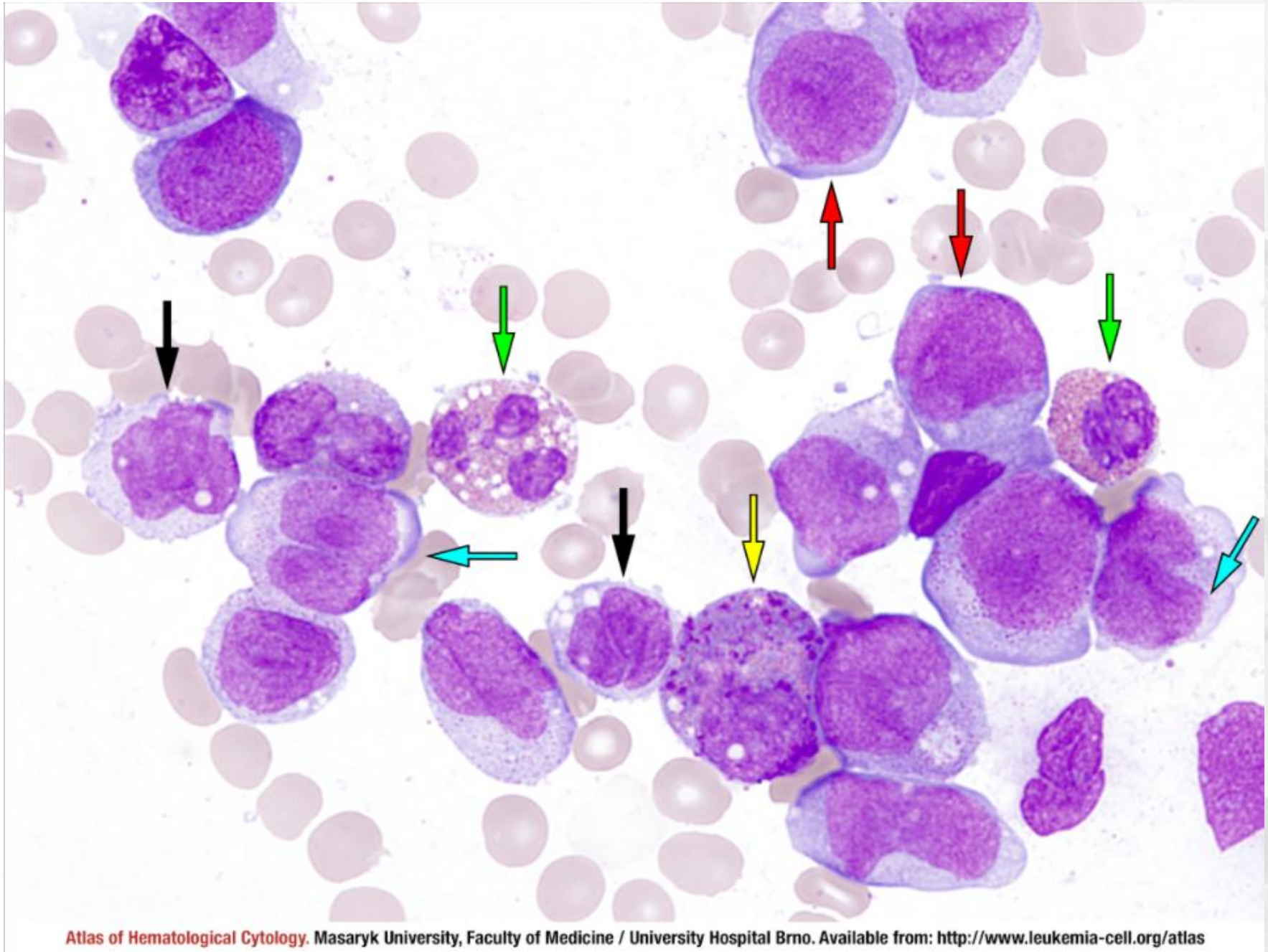
La fenotipificación por citometría de flujo en médula ósea presenta dos poblaciones, una de mieloblastos con expresión de de CD34, HLA-DR, CD9, CD13, CD33, CD117, además incluye CD15, CD65 y MPO. La segunda población corresponde a monocitos que manifiestan una expresión de CD4, CD14, CD11b, CD36, CD64 y lisozima.

FLT3 –TKD, la mutación dominio tirosina kinasa y trisomía 8 está asociada con mal pronóstico.

LMA inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11



LMA inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11



Atlas of Hematological Cytology. Masaryk University, Faculty of Medicine / University Hospital Brno. Available from: http://www.leukemia-cell.org/atlas

DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)

Produce la formación de un gen de fusión anormal denominado PML/RARα. Este gen mutado es responsable de muchas de las características de la enfermedad.

Presenta una anomalía cromosómica específica que incluye la translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17.

INMUNOFENOTIPO CD34-, CD33+, CD13+, CD15±

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)

t(15;17)(q24;21) Presenta características morfológicas típicas de LMA M3 o hipergranular. El arresto celular se produce a nivel del promielocito. El citoplasma se encuentra invadido por granulación primaria, teñido de color púrpura con MGG. Un porcentaje de promielocitos presenta gránulos semejante a polvo.

Los promielocitos contienen bastones de Aüer en su citoplasma que son característicos del cuadro, estas inclusiones presentan mayor tamaño y pleomorfismo respecto de las otras LMA.

La MPO es fuertemente positiva en los promielocitos.

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

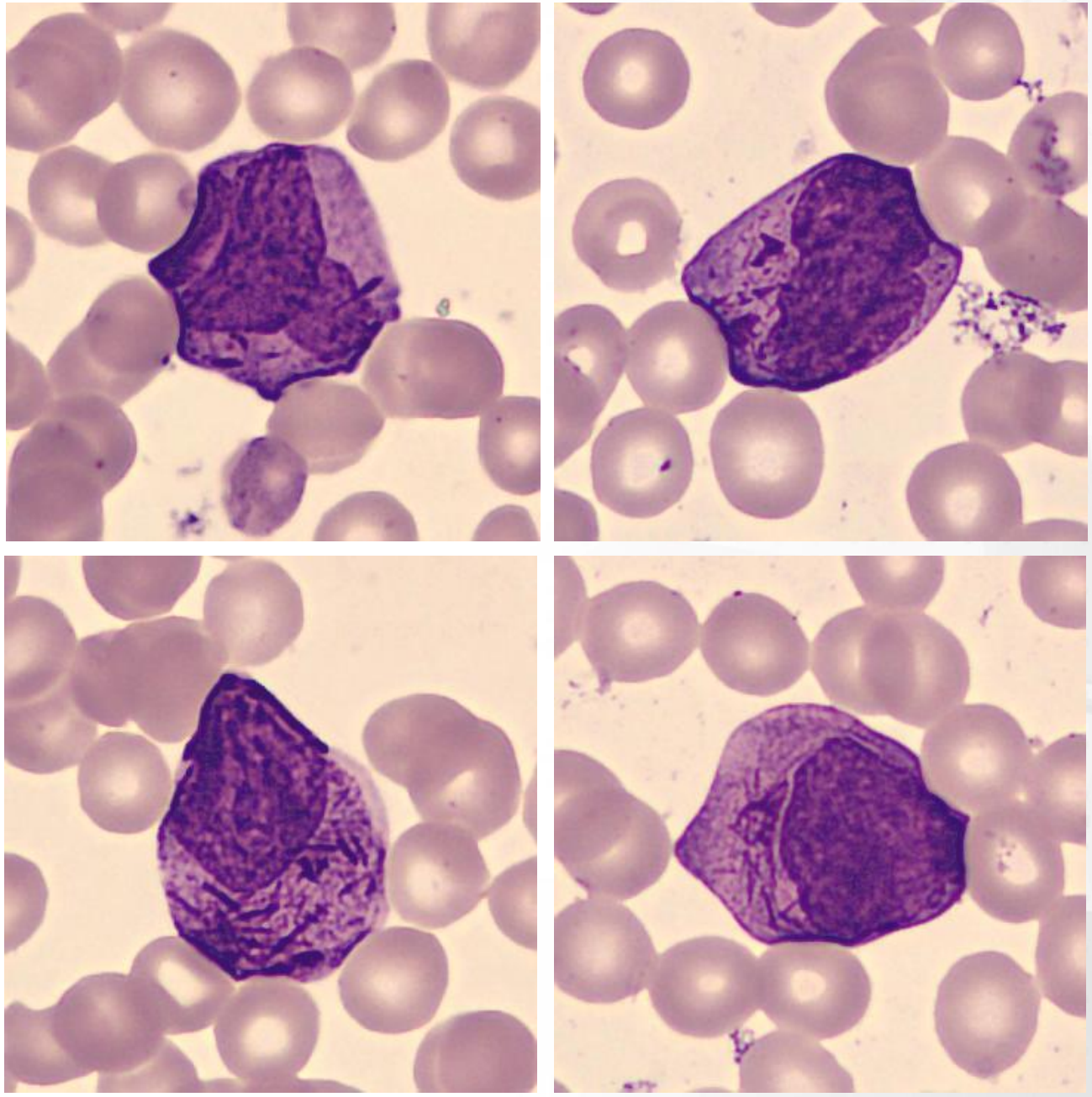
Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)

La LMA M3 presenta riesgo de coagulación intravascular diseminada, el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible, esto lleva a una alta tasa de mortalidad (10 to 40%) por hemorragia cerebral.

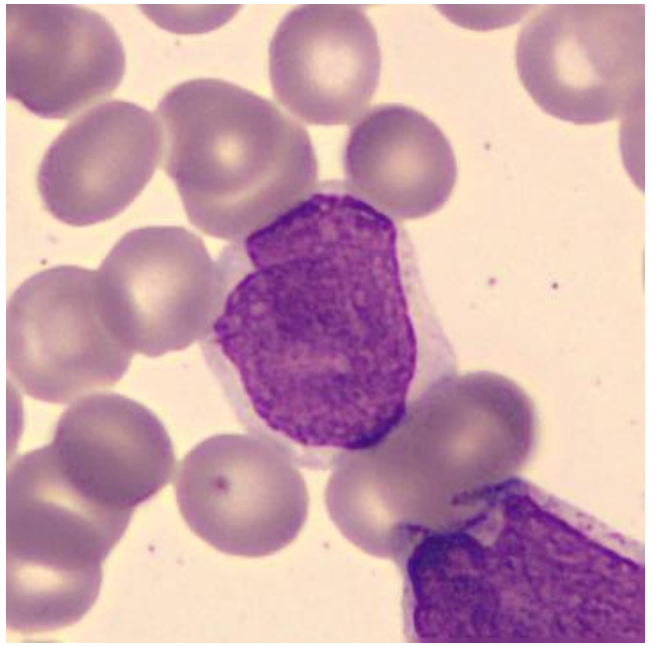
La respuesta al ácido trans-retinoico ATRA (combinada con quimioterapia citotóxica o trióxido de arsénico), obtiene remisión completa, se logra en > del 90% de los pacientes.

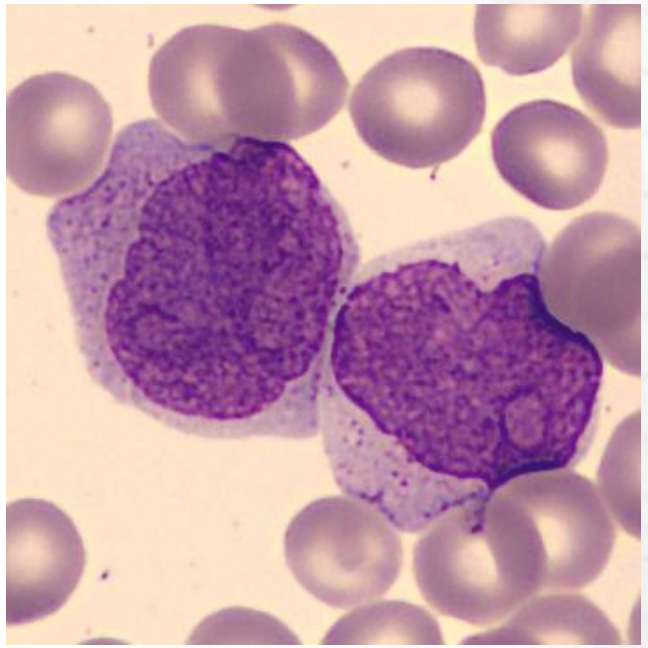
En ambas, hipergranular y variante hipogranular el ATRA ha permitido descubrir el gen del Ácido α Trans-Retinoico (RARα) de la banda 17q21 fusionado con el Factor Regulador Nuclear del cromosoma 15q24 (PML), originando el gen PML-RARA.

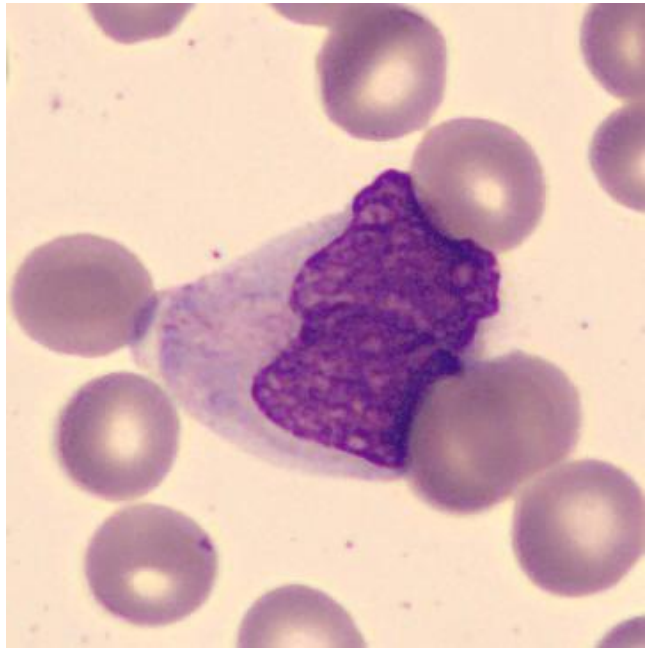
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON T(15;17)

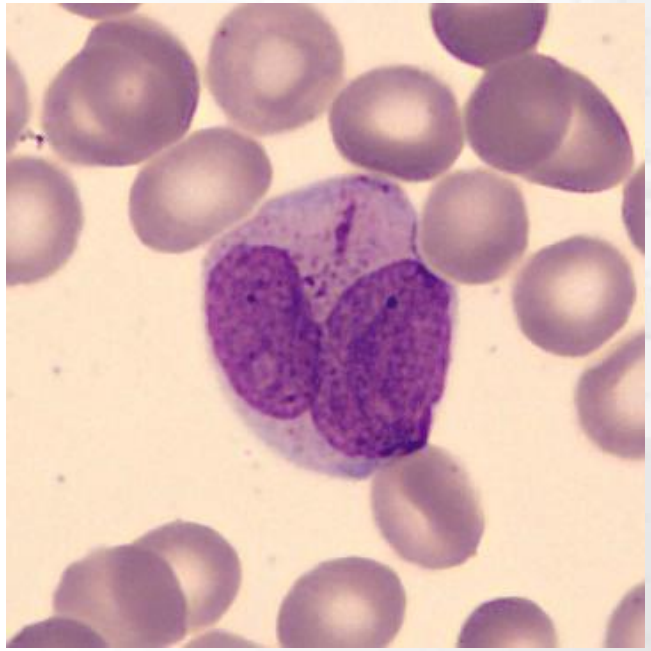


LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON T(15;17)









LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA con t(9;11)(p22;q23)

Es encontrado principalmente en leucemia mielomonocítica y monocítica aguda, ocasionalmente puede ser encontrada en LMA con y sin maduración (WHO 2008).

Los marcadores inmunofenotípicos son positivamente para CD11, CD13, CD15 y CD33, con menor frecuencia para CD14, CD34.

Se presenta a cualquier edad, frecuente en niños, 5-12% en paciente pediátrico y 1-2% de los adultos con LMA, igual frecuencia en hombres y mujeres.

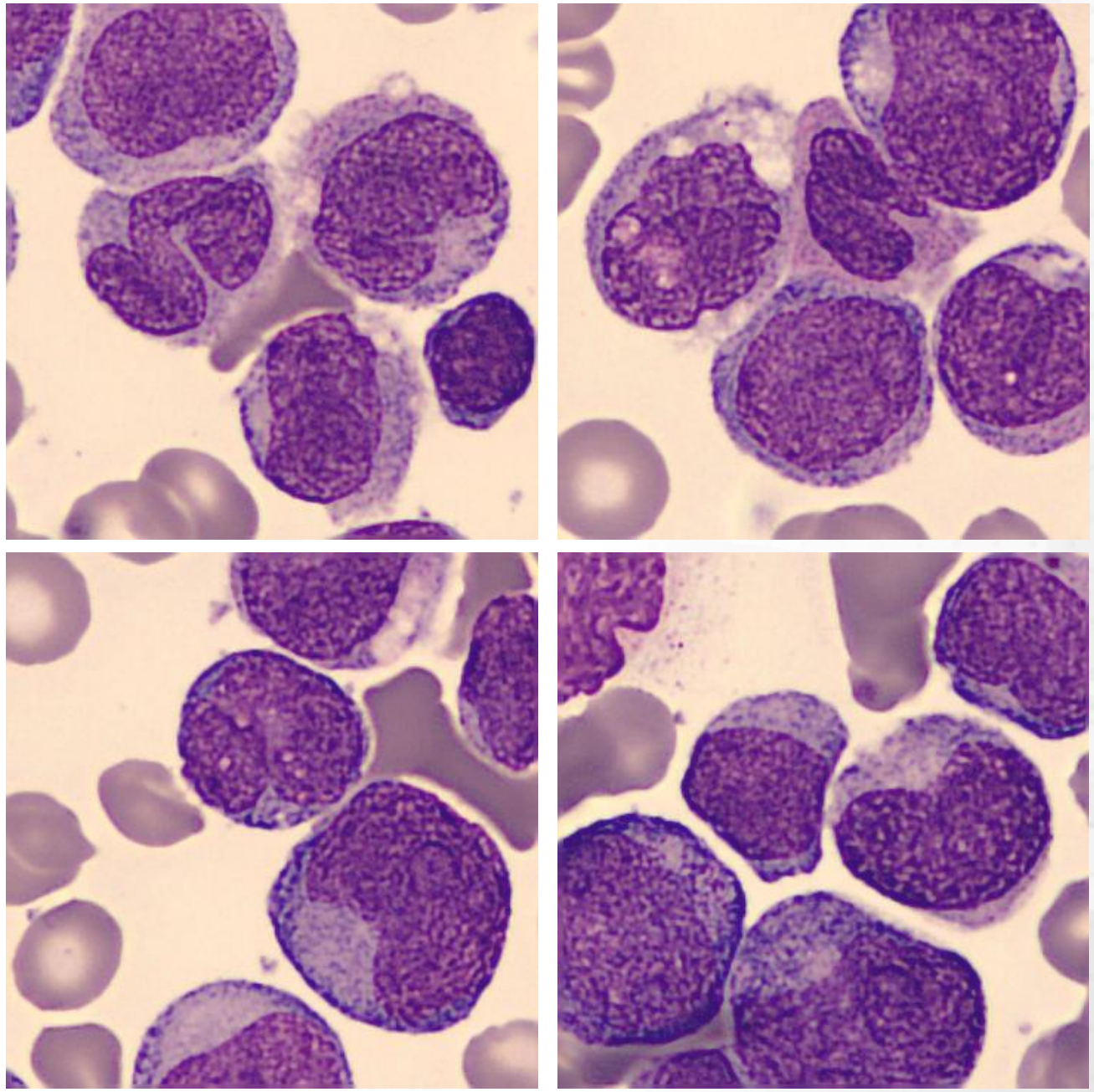
LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA con t(9;11)(p22;q23)

La LMA M5 se presenta con mayor frecuencia (específicamente M5a, en conjunto con M4 se relacionan con LMA a terapia y de novo con drogas antitopoisomerasa II (antraciclinas, y actinomicina D).

Mixed Lineage Leukemia o MLL, también llamado ALL-1 o HRX), constituye una de las excepciones dentro de las asociaciones específicas; se ha descrito su presencia en más de 60 genes fusionados, por lo que se dice que es un oncogen “promiscuo”.

LMA CON t(9;11)(p22;q23)



DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA con t(6;9)(p23;q34)

La t(6;9)(p23;q34) es producto de la fusión de los genes: DEK (6p23) y NUP214 (9q34). Puede ser encontrada en LMA M2 y con menor frecuencia M4 o SMD y mielofibrosis aguda, se asocia con el hallazgo de basófilos del 44% (Slovak et al., 2006).

Son encontradas principalmente en adulto joven. El pronóstico de pacientes que tienen esta translocación es desfavorable.

Esta LMA puede ser precedida por un SMD o también ser secundaria a exposición tóxica.

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

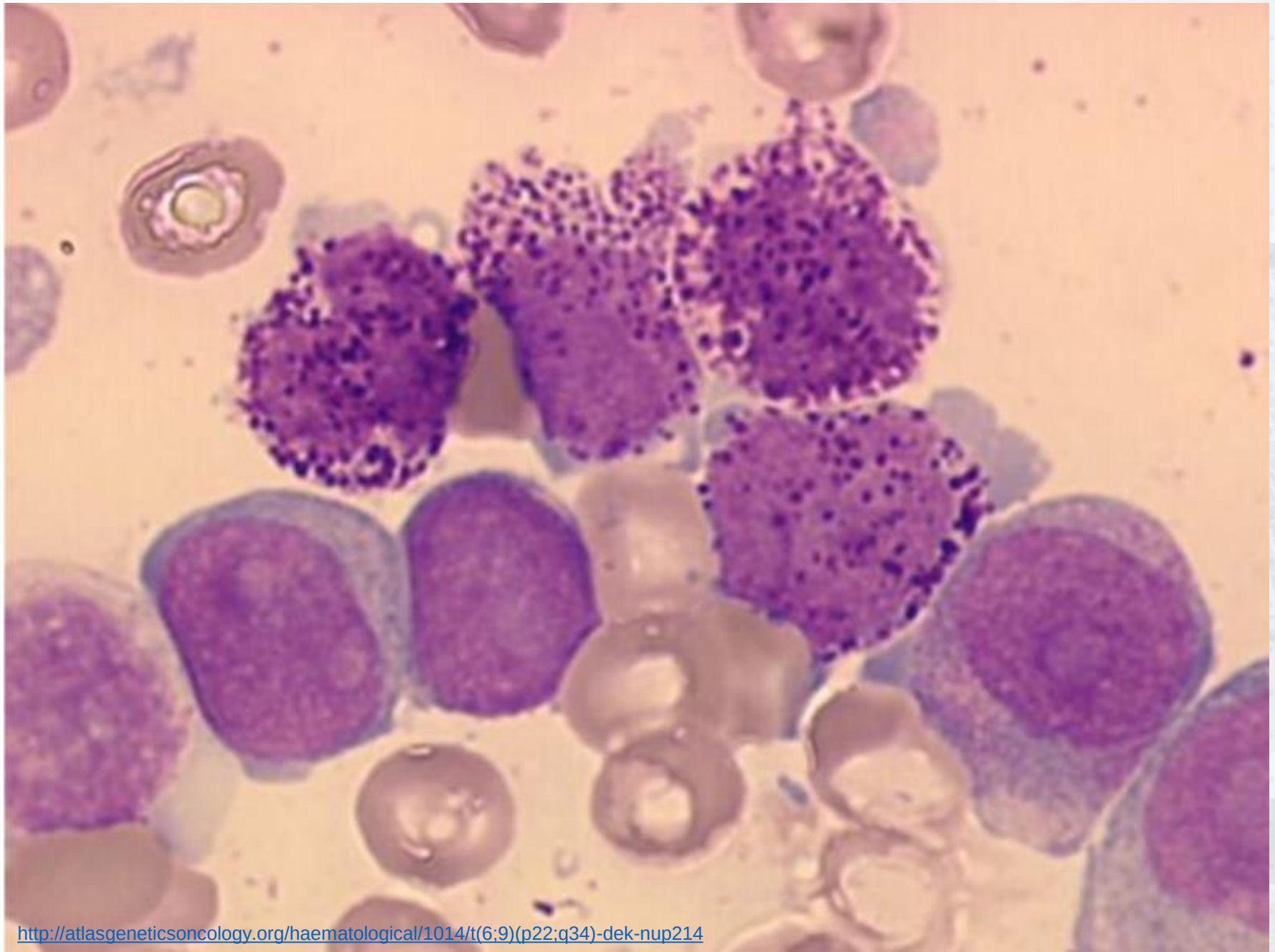
LMA con t(6;9)(p23;q34)

La t(6;9) se encuentra aproximadamente en el 1% de las LMA, edad media de de 23 años con una relación hombre /mujer de 1/1.

La presencia de FLT3-ITD es de un 42% (haematologica 2014;99[5]).

La inmunofenotipificación es TdT +, HLA-DR, CD13, CD33, CD38, CD45 y CD117; también puede presentar CD9, CD15, CD34. Puede encontrarse (66%) displasia granulocítica, megacariocítica o multilineal (2/3 de los casos).

LMA CON t(6;9)(p23;q34)



http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1014/t(6;9)(p22;q34)-dek-nup214

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA con inv(3)q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)

inv(3) y t(3;3) sus hallazgos incluyen LMA de novo (Todas los subtipos de FAB excepto M3), MDS, CML y fase acelerada y blástica.

Se estima una frecuencia entre 1,4% and 1,6% de las LMA en adultos, sin diferencia entre los sexos. La edad de presentación son pacientes de 60 años o más jóvenes, prácticamente no se presentan en paciente pediátrico.

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

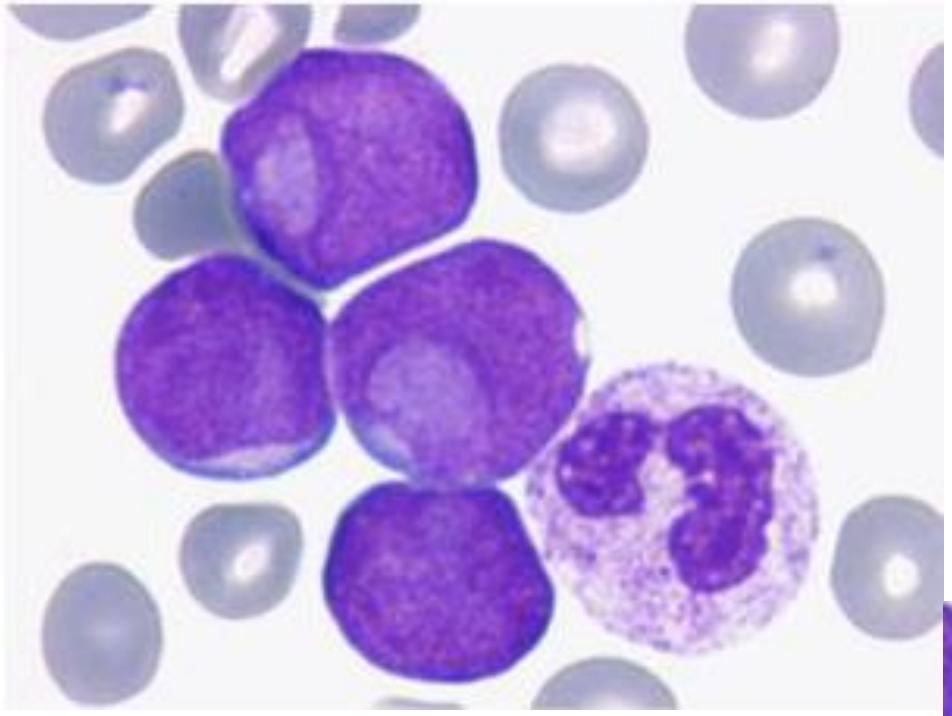
LMA con inv(3)q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)

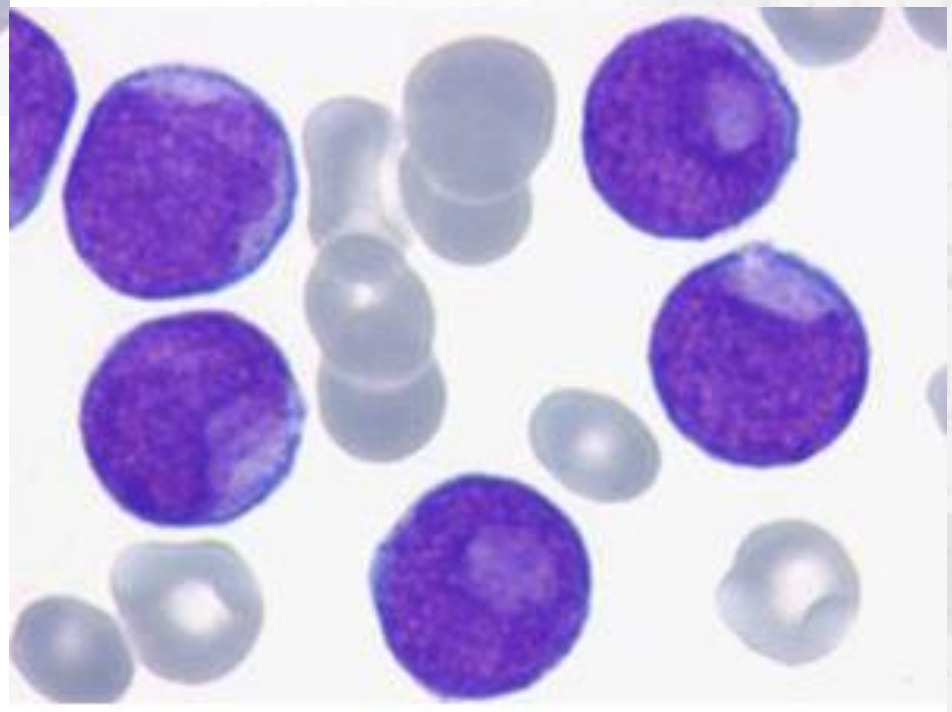
La inmunofenotipificación presenta CD13, CD33, CD117, HLA-DR, CD56, CD34 y CD38, también pueden incluir marcadores megacariocítico como CD41 o CD61.

Displasia multilineal asociada con la dismegacariopoyesis. En el hemograma puede observarse: hipogranularidad, pseudo-Pelger Hüet, macroplaquetas y micromegacariocitos.

Los pacientes tienen un curso agresivo y pobre respuesta a la terapia (CR es de 31%). Una sobrevida a 5 años del 5.7% y no hay diferencia entre inv(3) and t(3;3).

LMA CON inv(3)q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2)





LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES:

LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13)

Es encontrada solamente en LMA M7; no se encuentra en Síndrome de Down.

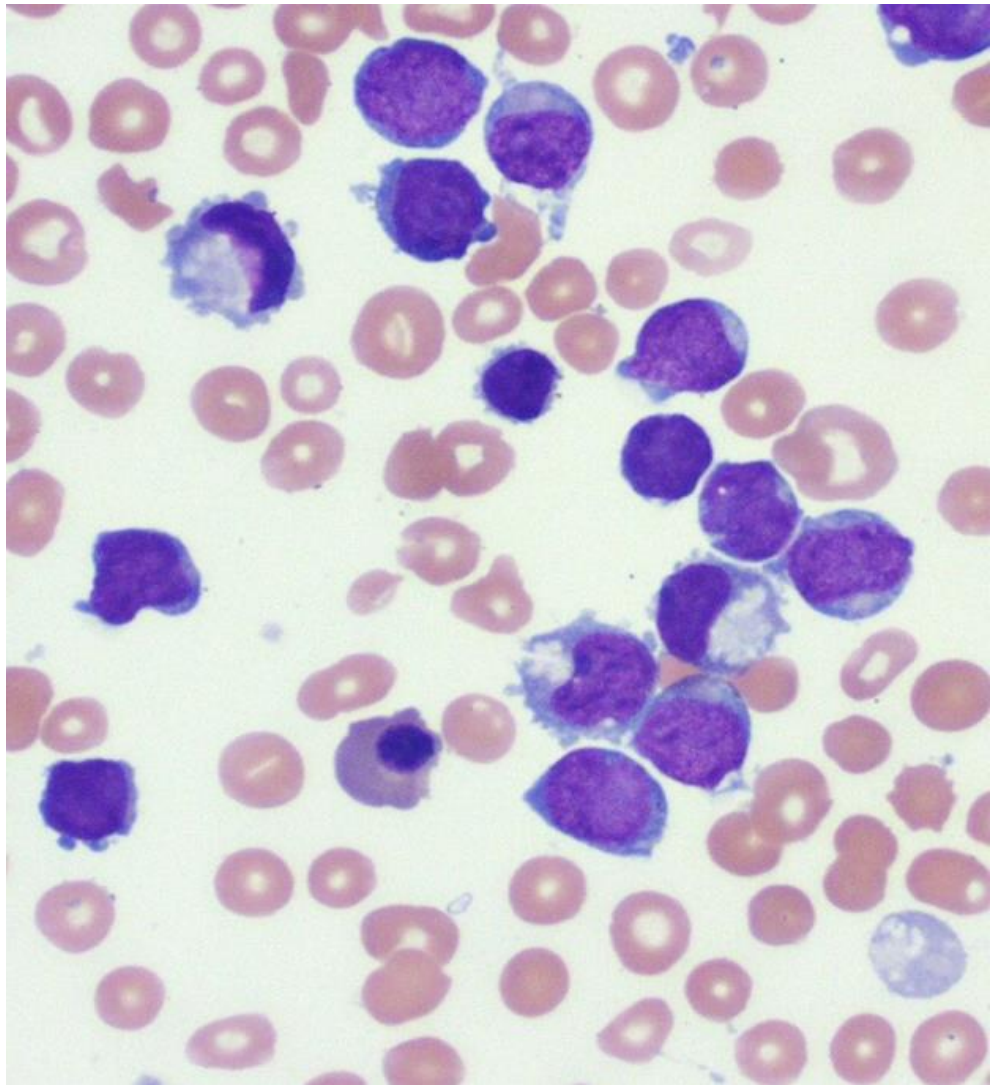
El hallazgo en LMA pediátrica es de 0 a 3%, para LMA M7 corresponde al 100% en niños, la edad media de 4 meses; 20% son menores de 1mes, 80% son menores de 1 año y 95% son menores de 2 años.

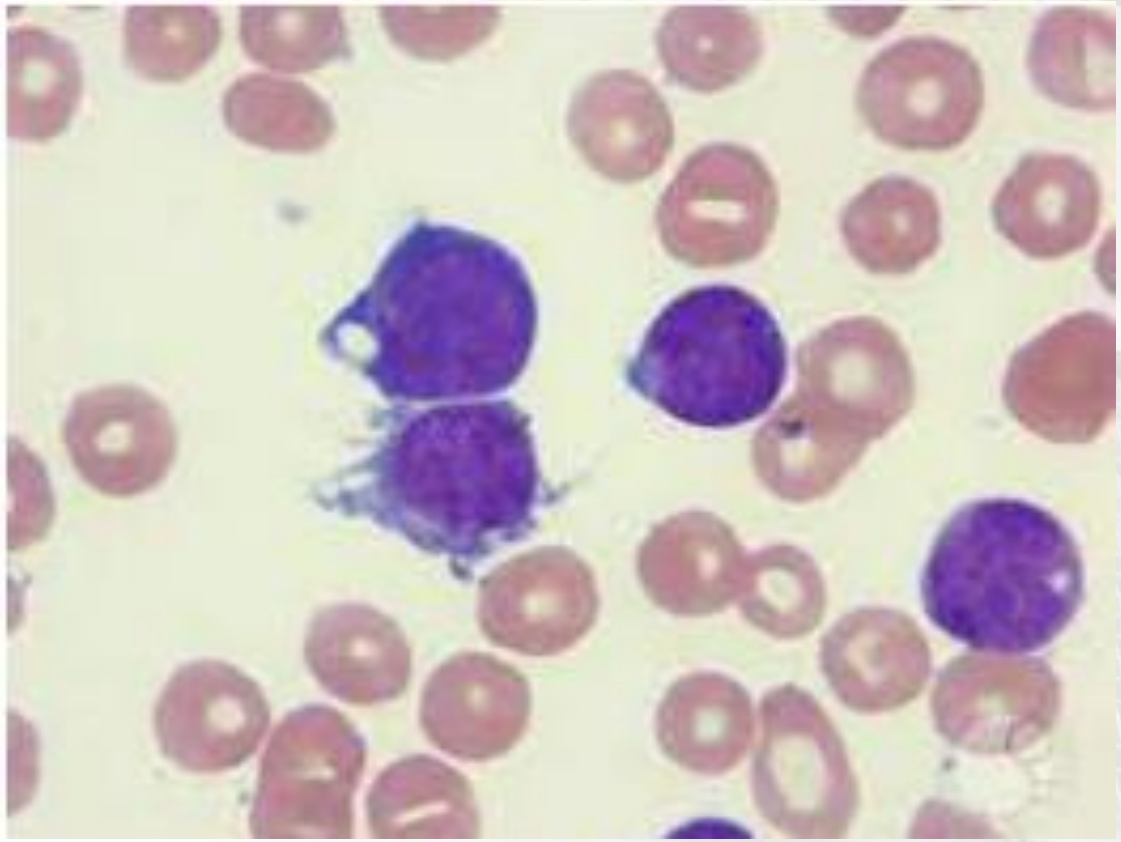
LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES

LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13)

No es precedida por mielodisplasia; presenta moderada cantidad de leucocitos; trombocitopenia y mielofibrosis.
Presenta remisión completa en el 50% de los casos, sobrevida media de 8 meses.
El 60% de los casos, corresponde a menores de 6 meses que presentan la t(1;22).

LMA (MEGACARIOBLÁSTICA) CON t(1;22)(P13;Q13)





DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES

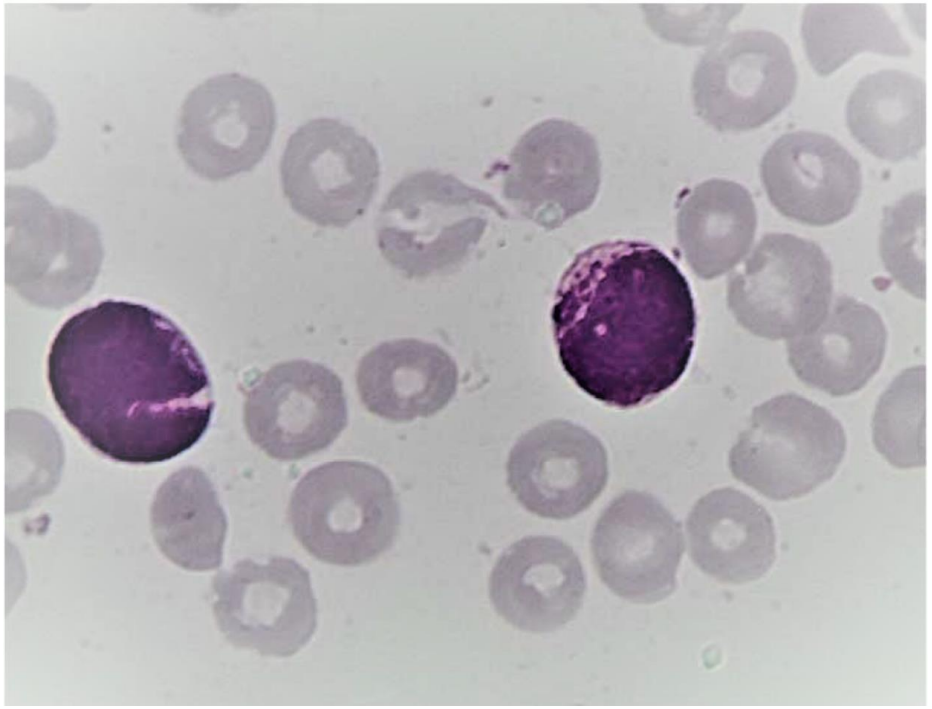
BCR-ABL + AML

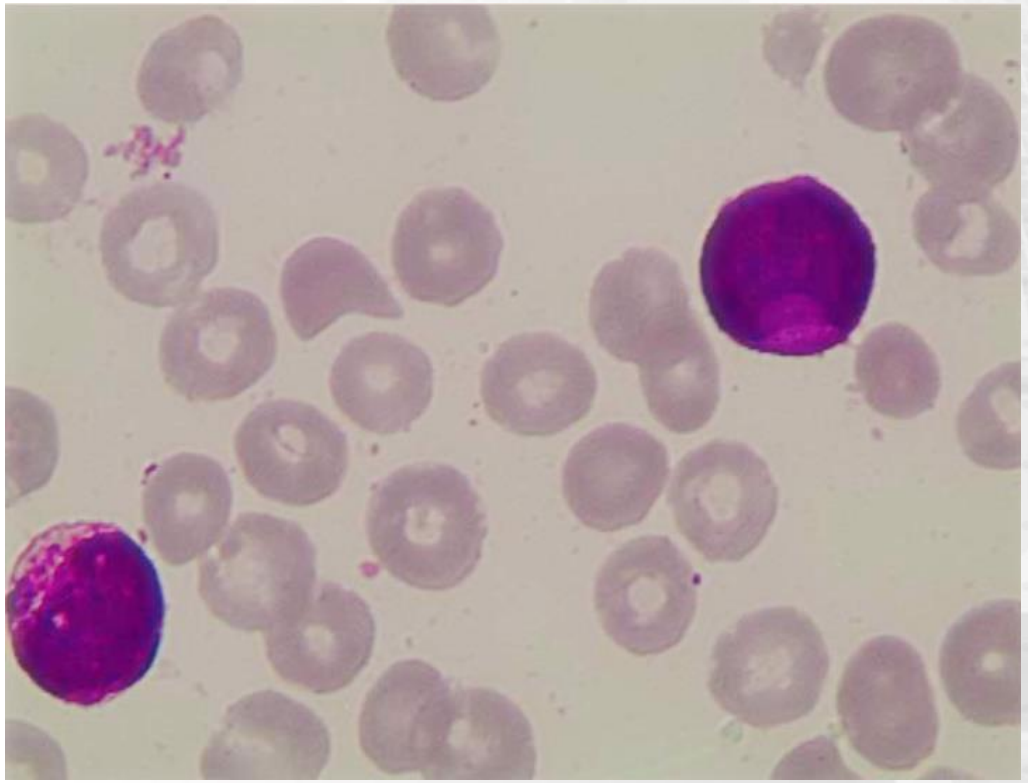
Comprende un grupo de AML de novo en pacientes sin evidencia de una leucemia mieloide crónica (LMC) subyacente y sin anomalías concurrentes como CEBPA, NPM1, inv(16) e inv(3) que darían lugar a la clasificación como “AML con aberraciones genéticas recurrentes”.

El gen de fusión BCR-ABL es el sello genético de la leucemia mieloide crónica (CML), pero también se puede encontrar en aproximadamente el 30 % de la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y rara vez en la AML (0.3–2 % de los casos recién diagnosticados).

Los marcadores inmunofenotipos corresponden a CD45, CD33, CD117 y MPO y negatividad para CD34, HLA-DR, CD13 y CD56, compatible con diagnóstico de LMA

BCR-ABL + AML





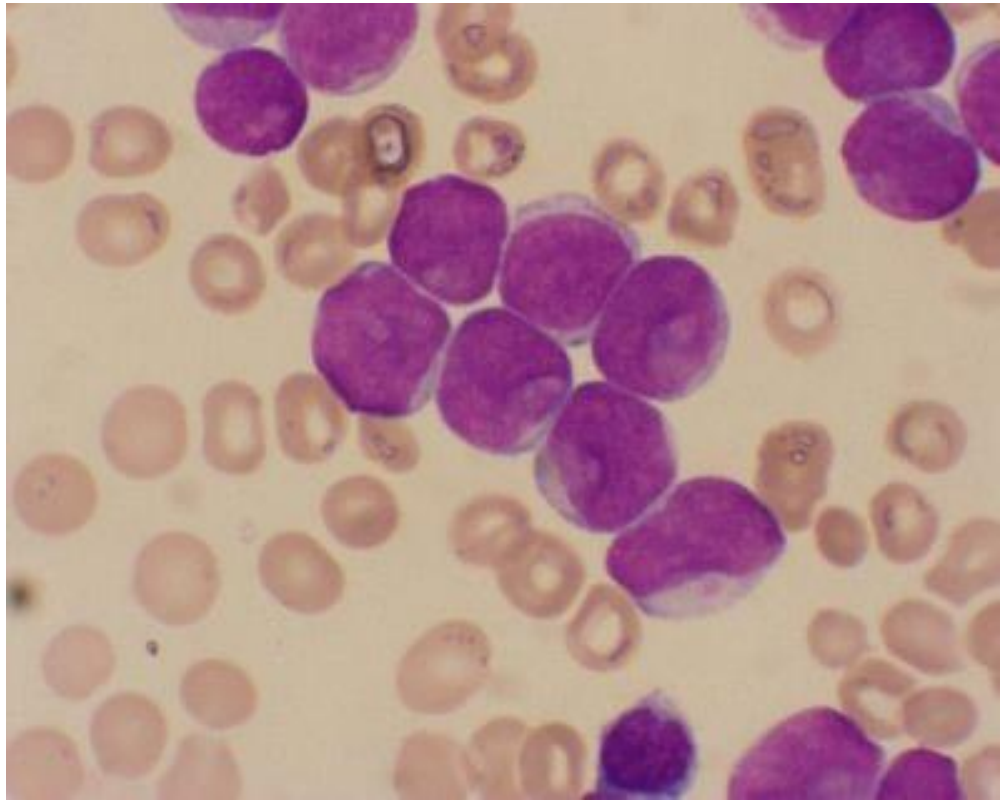
LMA con NPM1 mutado

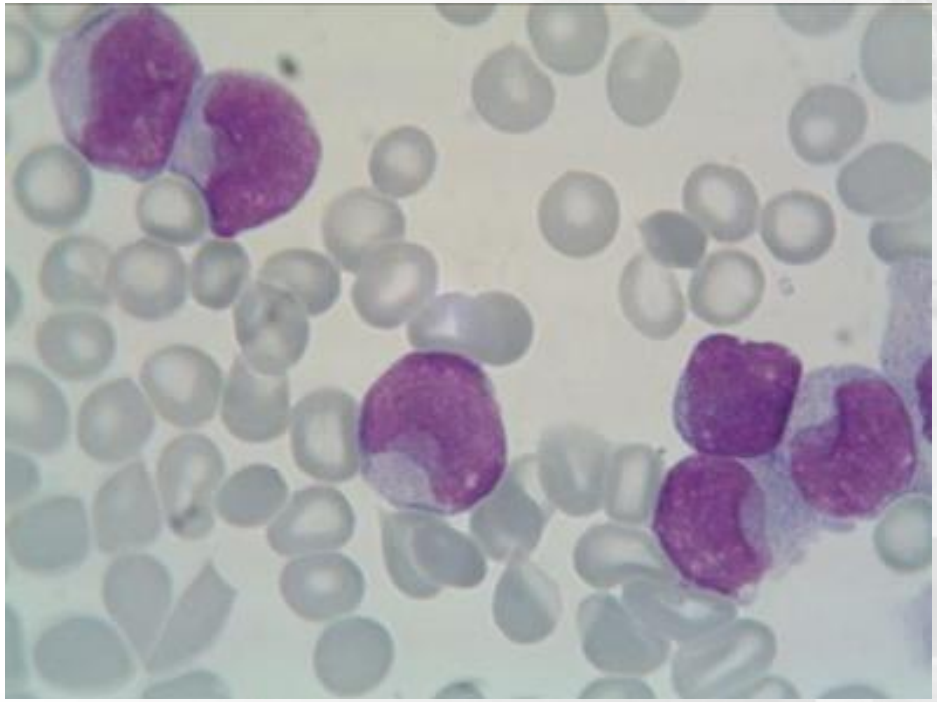
interviene en la remodelación de la cromatina, duplicación del centrosoma, replicación, recombinación, transcripción y reparación del ADN, así como en el control de la progresión del ciclo celular y en la respuesta al daño celular.

En los pacientes con LMA aparecen frecuentemente mutaciones en el gen NPM1, están con frecuencia localizadas en el exón 12 del gen y consisten en pequeñas deleciones o inserciones que producen modificaciones en el dominio C-terminal de la proteína.

Las mutaciones en NPM1 aparecen en el 35 % de casi todos los subtipos morfológicos de LMA y representan la mutación más frecuente en esta entidad. Las mutaciones están asociadas a un cariotipo normal en el 85 % de los casos de las LMA de novo, los pacientes transitan por una mejor respuesta al tratamiento y tienen mayor sobrevida libre de enfermedad.

LMA CON NPM1 MUTADO





LMA con mutaciones en el gen CEBPA

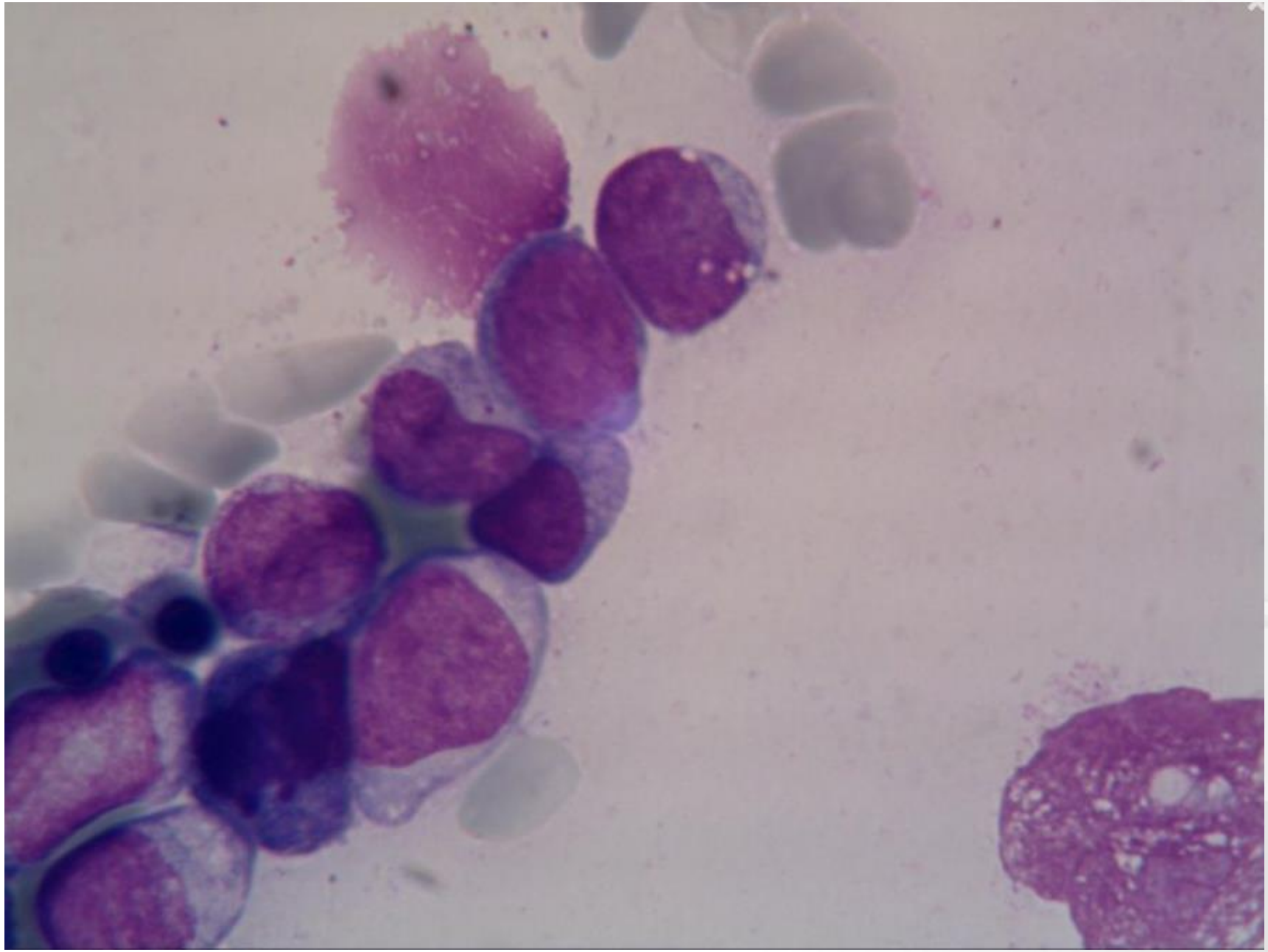
Estas definen un subgrupo de leucemia mieloide aguda con citogenética normal con pronóstico favorable. El gen CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein alfa) codifica un factor de transcripción implicado en la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos hacia la línea mieloide madura.

La pérdida de función de CEBPA facilita la leucemogénesis por un bloqueo en la diferenciación granulocítica. Se caracterizan por presentar morfología M1 y M2 de la clasificación FAB y un fenotipo característico (CD7+, HLA-DR+, CD34+, CD15+).

Las mutaciones en CEBPA no se han descrito en los pacientes con LMA y citogenética de buen pronóstico como las portadoras de la inv(16), la t(8;21) o la t(15;17).32

DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

LMA CON MUTACIONES EN EL GEN CEBPA



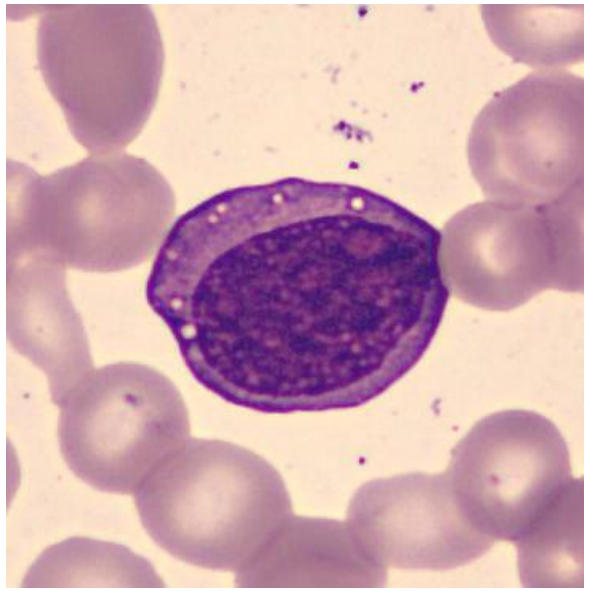
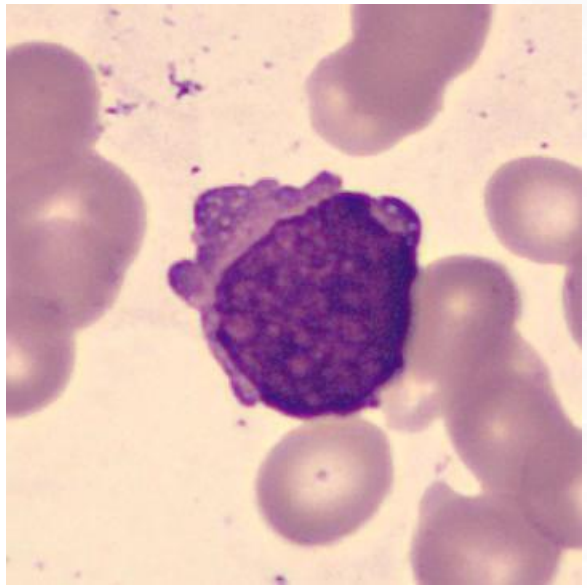
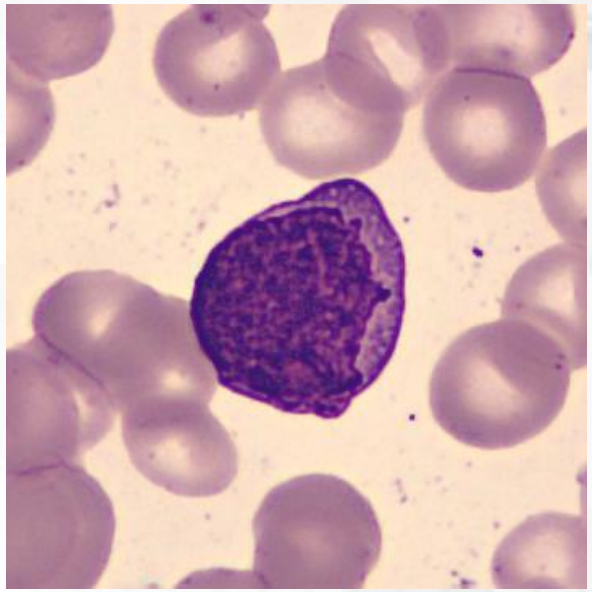
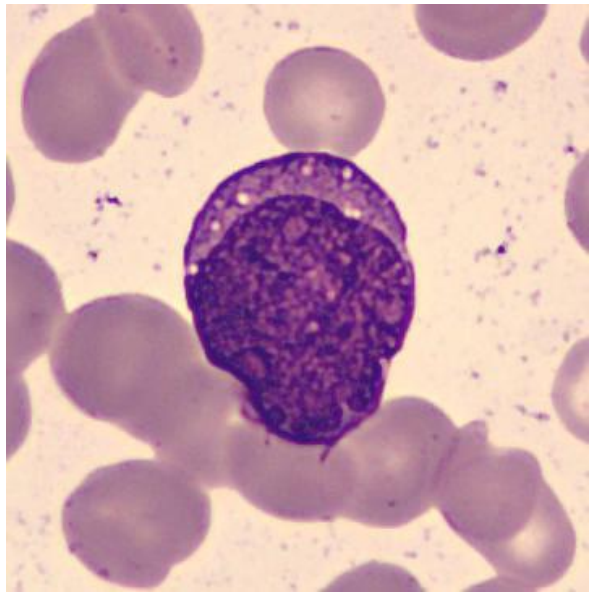
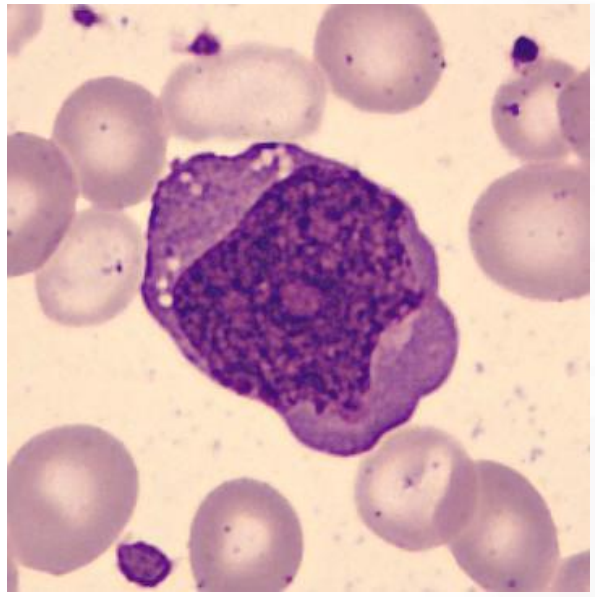
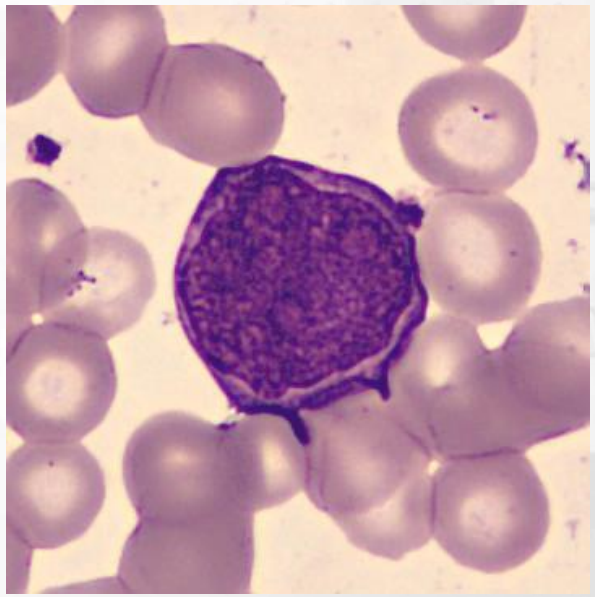
Mutaciones del gen AML1 (RUNX1)

codifica para una de las dos subunidades que forman el complejo CBF. AML1 tiene un rol hematopoyético. Se expresa mediante translocaciones cromosómicas y mutaciones puntuales (provocan la inactivación del gen, descrito en LMA y SMD). Estas mutaciones pueden ser de origen germinal (LMA familiares) o adquiridas.

Las mutaciones adquiridas en AML1 se observan en un 6 - 10 % de las LMA con frecuencia similar en niños y adultos, y son más frecuentes en SMD relacionados con tratamiento previo de quimioterapia.

Las mutaciones de AML1 se observan con más frecuencia en hombres mayores de 60 años y predominan en las LMA M0 de la clasificación FAB (15 - 50 %). Tiene mayor incidencia en los grupos citogenéticos de riesgo intermedio (cariotipo normal 14 %) y se asocian a menudo a otras anomalías moleculares, en especial a la FLT3-ITD.

MUTACIONES DEL GEN AML1 (RUNX1)

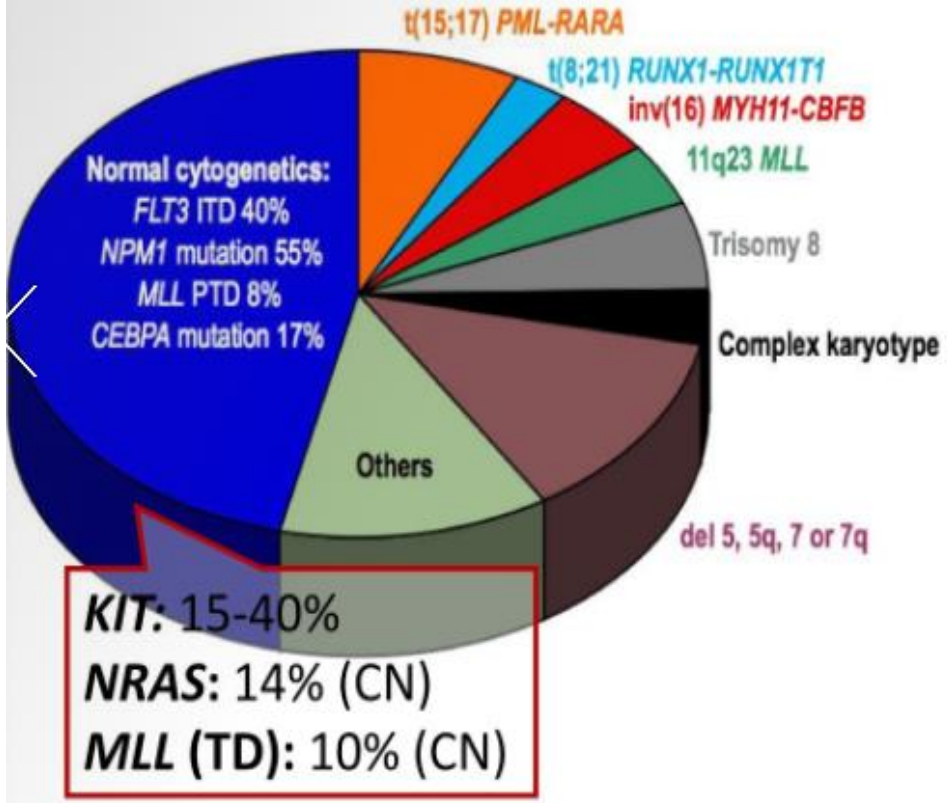
LMA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA de las LMA según su genética

	LMA con:
FAVORABLE	**t(8;21),** *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)/t(16;16), *CBFB-MYH11*
	NPM1 mutado sin FLT3-ITD (cariotipo normal)
	Mutación bialélica de *CEBPA (cariotipo normal)*
INTERMEDIO[1]	*NPM1 mutado y FLT3-ITD mutado (cariotipo normal)*
	NPM1 germinal y FLT3-ITD mutado (cariotipo normal)
	NPM1 germinal y FLT3-ITD no mutado (cariotipo normal)
INTERMEDIO[2]	**t(9;11), *MLLT3-KMT2A***
	Otras anomalías citogenéticas sin clasificación pronóstica
ADVERSO	**t(6;9),** *DEK-NUP214*
	Inv(3)/t(3;3), *GATA2, MECOM*
	t(v;11), reordenamiento *KMT2A*
	-5 o del(5q), alteraciones 17p, cariotipo complejo
	Mutaciones en los genes *ASXL1, DNMT3A, MLL–PTD y RUNX1*
	t(9;22), *BCR-ABL*

Modificado de Döhner et al (Blood, 2009) de Bret et al (Expert Rev Hematol., 2016)

OTRAS LMA con alteraciones genéticas recurrentes



Gen	Incidencia (CN)	Impacto pronóstico
FLT3-ITD	45%	Intermedio
NPM1	**46-62%**	**Favorable**
CEBPA	**15-19%**	**Favorable**

Mrozek et al, (Blood, 2007)
Schlenk et al, (N Engl J Med, 2008)

DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA

CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LOS SÍNDROMES HEMATOPOYÉTICOS MIELOBLÁSTICOS

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

GRACIAS